

学位論文内容の要旨

HEG1 is a novel mucin-like membrane protein that serves as a diagnostic and therapeutic target for malignant mesothelioma

(HEG1 は悪性中皮腫の診断および治療ターゲットと
なる新しいムチン様膜蛋白質である)

Kota Washimi

鷺見 公太

Molecular Pathology

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 分子病理学

(Deputy Doctoral Supervisor : Kenichi Ohashi, Professor)

(代行指導教員 : 大橋 健一 教授)

(Supervisor : Shotaro Tsuji, Kanagawa Cancer Center
Research Institute)

神奈川県立がんセンター 臨床研究所

(研究指導教員 : 辻 祥太郎 主任研究員)

HEG1 は悪性中皮腫の診断および治療ターゲットとなる

新しいムチン様膜蛋白質である

<http://www.nature.com/articles/srep45768>

【研究背景】

悪性中皮腫は中皮細胞由来の予後の悪い腫瘍である。アスベスト暴露と関連性があり、日本では 1950 年頃からのアスベスト輸入量の増加の影響で 1980 年から現在に至るまで悪性中皮腫による死亡数が増え続けている(厚生労働省人口動態統計)。アスベスト暴露から中皮腫発生までの潜伏期間は 13-81 年と非常に長い潜伏期間があり、今後さらに罹患者数が増えると考えられる疾患である(玄馬顕一ら, 2008)。

悪性中皮腫は、その組織多様性のために診断精度が低い疾患の一つである。診断精度を高めるために、病理診断の際には免疫染色が行われている。しかし、感度・特異度が共に高い免疫染色マーカーはまだ確立されておらず、特に肉腫型や線維形成型では有用性の高い免疫染色マーカーがないことから、診断が困難になることが多い。悪性中皮腫として治療を受けるためのみならず中皮腫患者が適切な補償を受けるためにも正確な診断をする必要があり、より優れた中皮腫マーカーを確立する重要性は非常に高いと考えられた。

【方法】

悪性中皮腫細胞を免疫する事で得られたモノクローナル抗体の中から、免疫組織学的に感度・特異度の高い SKM9-2 を選出した。SKM9-2 を用いて、非腫瘍性組織や悪性中皮腫、悪性中皮腫ではない腫瘍のホルマリン固定パラフィン包埋切片を用い免疫組織学的な発現解析を行い、中皮腫マーカーとしての有用性を検討した。SKM9-2 抗原をクロマトグラフィーにより精製し、質量分析、遺伝子サイレンシング解析などによって同定した。

【結果】

SKM9-2 は上皮型中皮腫や二相型中皮腫の上皮成分では細胞膜に陽性像を示し、肉腫型中皮腫、二相型中皮腫の肉腫成分や線維形成型中皮腫では細胞質に陽性像を示した。SKM9-2 は 130 症例の中皮腫に対して 92%の感度だった。現在使われている中皮腫マーカーである calretinin と WT-1 の感度がそれぞれ 80%, 87%であり、SKM9-2 はそれらを上回る感度を示した。特に、SKM9-2 は肉腫型中皮腫で 64%, 線維形成型中皮腫で 50%に発現がみられ、他の中皮腫マーカーの陽性率が低い組織型の中皮腫においても高い陽性率を示した。また、SKM9-2 は胸水中の悪性中皮腫細胞や胸膜中皮腫以外の腹膜中皮腫、心膜中皮腫、精巣鞘膜

中皮腫や高分化乳頭状中皮腫などの稀な中皮腫においても陽性像が確認された。

310 症例の非中皮腫腫瘍で SKM9-2 は尿路上皮癌，平滑筋肉腫，類上皮血管肉腫のそれぞれ 1 症例ずつ，合計 3 例でのみ発現がみられ，特異度は 99%に達した．非腫瘍性の組織ではほとんどの細胞において SKM9-2 は結合しなかった。

SKM9-2 抗原をクロマトグラフィで精製し HEG1 と同定した．HEG1 は多くの糖鎖が付加されたムチン様膜タンパク質で，SKM9-2 は HEG1 のシアル化糖鎖が付加された領域を認識しているものと考えられた。

【考察】

今までの中皮腫診断では，上皮型中皮腫と肉腫型や線維形成型中皮腫では鑑別に挙る疾患が異なり，複数の免疫染色マーカーを使い分ける必要があった．SKM9-2 は中皮腫のさまざまな組織型に対して既存の中皮腫マーカーと比較して高い感度を示すことから汎用性が高いマーカーだと考えられる．特に肉腫型や線維形成型に対して高い感度を示すマーカーはまだ確立されておらず，肉腫型や線維形成型中皮腫の診断の中心的な役割を果たすマーカーとなる可能性があると考ええる．胸水中の中皮腫細胞への陽性像がみられることから，細胞診に応用できる可能性も高いと考えられる．SKM9-2 は中皮腫以外の腫瘍での発現がほとんどみられず，非常に特異性が高いことが示唆された．特に鑑別が重要となる肺癌での発現がみられないことは，既存の中皮腫マーカーである calretinin などとは異なる点であり，肺癌マーカーによる検討の必要性がなくなる可能性があると考えられる．また，非腫瘍性組織における SKM9-2 抗原の発現はほとんどみられず，非特異的な発現がないことから免疫組織学的な評価が比較的容易であると考えられる．SKM9-2 は悪性中皮腫の診断精度向上に貢献できる新しい中皮腫マーカーとなる可能性がある．本研究から SKM9-2 の特異性が高い理由として腫瘍特異的な糖鎖が付加されたタンパク質であるシアル化 HEG1 を認識していることが分かった．SKM9-2 抗原は腫瘍特異性が高いことから，中皮腫診断のみならず治療においても有用な標的となる可能性が示唆された。

Key words :

malignant pleural mesothelioma (MPM)

sialylated protein HEG homolog1

monoclonal antibody SKM9-2

引用文献

玄馬顕一，岸本卓巳（2008）. 遺族からの同意が得られた症例の調査結果(1)平成 15～17 年に死亡した中皮腫症例の臨床像についての検討. 平成 18～19 年度厚生労働科学研究 中皮腫発生に関わる職業性石綿ばく露の研究報告書, 18-30.

論文目録

I 主論文

HEG1 is a novel mucin-like membrane protein that serves as a diagnostic and therapeutic target for malignant mesothelioma

Shoutaro, T., Kota, W. (share first authorship of this paper.), Taihei, K., Makiko, Y., Mitsuyo, Y., Rieko, M., Tomoyuki, Y., Yoichi, K., Hiroyuki, H., Takao, M., Yukio, T., Toshikazu, Y., Takashi, S., Akira, T., Hisashi, N., Toshinori, N., Kotaro, N., Yasuhiro, M., Hidemi, M., Kenzo, H., Yohei, M., Kohzoh, I.

Scientific Reports. 2017; 7: 45768.

2017 年

II 副論文

Specific expression of human intelectin-1 in malignant pleural mesothelioma and gastrointestinal goblet cells.

Washimi, K., Yokose, T., Yamashita, M., Kageyama, T., Suzuki, K., Yoshihara, M., Miyagi, Y., Hayashi, H., Tsuji, S.

PLoS One. 2012; **7(7)**: e39889

doi: 10.1371/journal.pone.0039889

2012 年

III 参考論文

1 . Well-differentiated papillary mesothelioma, possibly giving rise to diffuse malignant mesothelioma: a case report.

Washimi, K., Yokose, T., Amitani, Y., Nakamura, M., Osanai, S., Noda, H., Kawachi, K., Takasaki, H., Akaike, M., Kameda, Y.

Pathol Int. 2013 Apr;63(4):220-5.

doi: 10.1111/pin.12053.

2013 年

2. Clear cell sarcoma-like tumor of the gastrointestinal tract: A clinicopathological review.

Washimi, K., Takagi, M., Hisaoka, M., Kawachi, K., Takeyama, M., Hiruma, T., Narimatsu, H., Yokose, T.

Pathol Int. 2017 Oct;67(10):534-536.

doi: 10.1111/pin.12573. Epub 2017 Sep 9.

2017 年

3. Diagnosis of primary pure signet-ring cell carcinoma of the cervix.

Washimi, K., Yokose, T., Noguchi, A., Ono, K., Kawachi, K., Maruyama, Y., Kawase, R., Kato, H., Kameda, Y.

Pathol Int. 2015 Jul;65(7):393-5.

doi: 10.1111/pin.12275. Epub 2015 Mar 4.

2015 年

4. Detection of tumor spread through airspaces by airway secretion cytology from resected lung cancer specimens.

Isaka T, Yokose T, Miyagi Y, Washimi K, Nishii T, Ito H, Nakayama H, Yamada K, Masuda M.

Pathol Int. 2017 Oct;67(10):487-494.

doi: 10.1111/pin.12570. Epub 2017 Aug 31.

2017 年

5. Risk factors associated with the progression and metastases of hindgut neuroendocrine tumors: a retrospective study.

Okubo, Y., Kasajima, R., Suzuki, M., Miyagi, Y., Motohashi, O., Shiozawa, M., Yoshioka, E., Washimi, K., Kawachi, K., Kameda, Y., Yokose, T.

BMC Cancer. 2017 Nov 16;17(1):769.

doi: 10.1186/s12885-017-3769-4.

2017 年

6 . Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with t(2;18)(p12;q21) accompanied by a cutaneous nodule with histological features of diffuse large B-cell lymphoma.

Koyama, M., Numata, A., Ishiyama, Y., Takasaki, H., Washimi, K., Kawachi, K., Yokose, T., Nakamura, N., Sakai, R., Nakajima, H.

Rinsho Ketsueki.2017;58(7):749-754.

doi: 10.11406/rinketsu.58.749.

2017 年

7 . A Case of Long Survival in Aggressively Growing Small Cell Carcinoma of the Bladder Successfully Treated by Combined Chemotherapy of Methotrexate, Etoposide and Cisplatin.

Jikuya, R., Washimi, K., Yasui, M., Hashizume, A., Tatenuma, T., Mizuno, N., Muraoka, K., Umemoto, S., Kawai, M., Kishida, T.

Hinyokika Kiyo. 2017 Jun;63(6):245-249.

doi: 10.14989/ActaUrolJap_63_6_245.

2017 年

8 . A Case of Primary Splenic Inflammatory Myofibroblastic Tumor.

Atsumi, Y., Murakawa, M., Yamaoku, K., Aoyama, T., Kanazawa, A., Higuchi, A., Shiozawa, M., Kobayashi, S., Ueno, M., Morimoto, M., Washimi, K., Yokose, T., Yamamoto, N., Oshima, T., Yukawa, N., Yoshikawa, T., Rino, Y., Masuda, M., Morinaga, S.

Gan To Kagaku Ryoho. 2016 Nov;43(12):2268-2270.

2016 年

9 . Duodenal Rare Neuroendocrine Tumor: Clinicopathological Characteristics of Patients with Gangliocytic Paraganglioma.

Okubo, Y., Yokose, T., Motohashi, O., Miyagi, Y., Yoshioka, E., Suzuki, M., Washimi, K., Kawachi, K., Nito, M., Nemoto, T., Shibuya, K., Kameda, Y.

Gastroenterol Res Pract. 2016;2016:5257312.

doi: 10.1155/2016/5257312.Epub 2016 Dec 21.

2016 年

1 0 . The clinicopathological significance of angiogenesis in hindgut neuroendocrine tumors obtained via an endoscopic procedure.

Okubo, Y., Motohashi, O., Nakayama, N., Nishimura, K., Kasajima, R., Miyagi, Y., Shiozawa, M., Yoshioka, E., Suzuki, M., Washimi, K., Kawachi, K., Nito, M., Kameda, Y., Yokose, T.

Diagn Pathol. 2016 Nov;11(1):128.

2016 年

1 1 . A Case of Pancreatic Cancer Associated with Autoimmune Pancreatitis.

Aoyama, T., Murakawa, M., Atsumi, Y., Kazama, K., Shiozawa, M., Kobayashi, S., Ueno, M., Morimoto, M., Washimi, K., Yukawa, N., Rino, Y., Masuda, M., Morinaga, S.

Gan To Kagaku Ryoho. 2016 Oct;43(10):1289-1291.

2016 年

1 2 . Metastatic large cell neuroendocrine carcinoma of the lung arising from the uterus: A pitfall in lung cancer diagnosis.

Ono, K., Yokota, N., Yoshioka, E., Noguchi, A., Washimi, K., Kawachi, K., Miyagi, Y., Kato, H., Yokose, T.

Pathol Res Pract. 2016 Jul;212(7):654-7.

doi: 10.1016/j.prp.2016.03.009. Epub 2016 Apr 2.

2016 年

1 3 . A Case of Undifferentiated Carcinoma of the Gallbladder.

Atsumi, Y., Aoyama, T., Murakawa, M., Yamaoku, K., Shiozawa, M., Kobayashi, S., Washimi, K., Kawachi, K., Yamamoto, N., Oshima, T., Yukawa, N., Yoshikawa, T., Rino, Y., Masuda, M., Morinaga, S.

Gan To Kagaku Ryoho. 2015 Nov;42(12):1743-5.

2015 年

1 4 . Case of solitary pulmonary capillary hemangioma: pathological features based on frozen section analysis.

Isaka, T., Yokose, T., Ito, H., Washimi, K., Imamura, N., Watanabe, M., Imai, K., Nishii, T., Yamada, K., Nakayama, H., Masuda, M.

Pathol Int. 2013 Dec;63(12):615-8.

doi: 10.1111/pin.12120.

2013 年

1 5 . Stromal micropapillary pattern predominant lung adenocarcinoma—a report of two cases.

Ohe, M., Yokose, T., Sakuma, Y., Osanai, S., Hasegawa, C., Washimi, K., Nawa, K., Woo, T., Hamanaka, R., Nakayama, H., Kameda, Y., Yamada, K., Isobe, T.

Diagn Pathol. 2011 Sep 29;6:92.

doi: 10.1186/1746-1596-6-92.

2011 年